

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 1 / 10 |

ZPRÁVA O KLINICKÉM HODNOCENÍ

Skupina preparátů Fermathron®:

Fermathron®

Fermathron® Plus

Datum vydání: 18. 9. 2018

Verze: 001

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 2 / 10 |

OBSAH

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| HISTORIE REVIZÍ | 2 |
| OBSAH | 3 |
| SEZNAM ZDROJŮ | 6 |
| DEFINICE TERMÍNŮ | 7 |
| 1. SHRUTÍ | 9 |
| 2. OBLAST KLINICKÉHO HODNOCENÍ | 12 |
| 2.1 IDENTIFIKACE PROSTŘEDKU (PROSTŘEDKŮ) | 12 |
| 2.2 REGULAČNÍ RÁMEC | 12 |
| 2.3 POPIS PROSTŘEDKU (PROSTŘEDKŮ) | 13 |
| 2.3.1 OBECNÉ CHARAKTERISTIKY PROSTŘEDKU | 13 |
| Fermathron | 13 |
| Fermathron Plus | 14 |
| 2.3.2 MATERIÁL | 14 |
| 2.3.3 PŘÍSLUŠENSTVÍ / DOPLŇUJÍCÍ KOMPONENTY | 16 |
| 2.3.4 BALENÍ A STERILIZACE | 16 |
| 2.4 POUŽITÁ TECHNOLOGIE | 17 |
| 2.4.1 KLINICKÝ VÝVOJ PREPARÁTU FERMATHRON | 17 |
| 2.4.2 KLINICKÝ VÝVOJ PREPARÁTU FERMATHRON PLUS | 18 |
| 2.5 HISTORIE PROSTŘEDKU | 18 |
| 2.6 ZAMÝŠLENÝ ÚČEL A POUŽITÍ | 19 |
| 2.7 PROHLÁŠENÍ O PROSTŘEDKU (PROSTŘEDCÍCH) | 21 |
| 3. KLINICKÉ POZADÍ, SOUČASNÉ POZNATKY A ÚROVEŇ VĚDY | 22 |
| 3.1 OBLAST PŮSOBNOSTI | 22 |
| 3.2 SOUČASNÉ POZNATKY | 22 |
| 3.3 ÚROVEŇ VĚDY | 24 |
| 3.4 PLATNÉ STANDARDY A POKYNY | 26 |
| 3.5 PŘIROZENÝ PRŮBĚH ZDRAVOTNÍHO PROBLÉMU | 26 |
| 3.6 DOSTUPNÉ MOŽNOSTI LÉČBY | 29 |
| 3.7 RIZIKA SPOJENÁ S POUŽÍVANÝMI LÁTKAMI A S TECHNOLOGIÍ | 35 |
| PŘEDPOKLÁDANÉ NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY PROSTŘEDKU | 35 |
| MOŽNÉ INTERAKCE SE SOUBĚŽNÝMI ZPŮSOBY LÉČBY | 35 |
| 4. HODNOCENÉ PROSTŘEDKY | 36 |
| 4.1 TYP HODNOCENÍ | 36 |
| 4.2 PROKÁZÁNÍ EKVIvalENCE | 36 |
| 4.1.1 IDENTIFIKOVANÝ EKVIvalENTNÍ PROSTŘEDEK (PROSTŘEDKY) | 36 |
| 4.1.2 POROVNÁNÍ KLINICKÝCH, BIOLOGICKÝCH A TECHNICKÝCH CHARAKTERISTIK | 36 |
| 4.1.3 KLINICKÉ, BIOLOGICKÉ A TECHNICKÉ CHARAKTERISTIKY | 50 |
| 4.1.4 PODPORA NA ZÁKLADĚ PREKLINICKÝCH STUDIÍ | 50 |
| 4.1.5 ZÁVĚRY | 50 |
| 5. DOSTUPNÁ KLINICKÁ DATA | 51 |
| 5.1 KLINICKÁ DATA, KTERÁ ZÍSKAL A MÁ V DRŽENÍ VÝROBCE | 51 |
| 5.2 KLINICKÁ DATA Z LITERATURY | 53 |
| 5.2.1 STRATEGIE REŠERŠE LITERATURY | 53 |
| 5.2.2 POČET VYBRANÝCH VÝSTUPŮ | 54 |
| 5.2.3 TYP VYBRANÝCH KLINICKÝCH DAT | 58 |
| 5.3 SHRUTÍ A ZHODNOCENÍ | 59 |
| 5.3.1 PŘEHLED POSOUZENÍ LITERATURY | 59 |
| 5. ANALÝZA KLINICKÝCH DAT | 61 |

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 3 / 10 |

| | | |
|-------|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 6.1 | KOMPLEXNÍ ANALÝZA DAT O BEZPEČNOSTI / POŽADAVKŮ NA BEZPEČNOST | 68 |
| 6.1.1 | INJEKCE DO KYČLE | 69 |
| 6.1.2 | INJEKCE DO KOLENE | 69 |
| 6.1.3 | INJEKCE DO RAMENE | 71 |
| 6.1.4 | INJEKCE DO KOTNÍKU | 71 |
| 6.1.5 | DATA O BEZPEČNOSTI ZE SURVEILLANCE DATABÁZÍ NÁRODNÍCH ÚŘADŮ | 71 |
| 6.1.6 | SHRNUTÍ VÝSLEDKŮ POSTMARKETINGOVÉHO SLEDOVÁNÍ PRO FERMATHRON A FERMATHRON PLUS..... | 73 |
| 6.1.7 | POŽADAVKY NA BEZPEČNOST | 74 |
| 6.1.8 | ZÁVĚR K BEZPEČNOSTI | 77 |
| 6.2 | KOMPLEXNÍ ANALÝZA DAT O FUNKČNOSTI / POŽADAVKY NA FUNKČNOST | 77 |
| 6.1.9 | ZÁVĚR K FUNKČNOSTI..... | 78 |
| 6.3 | POŽADAVKY NA PŘIJATELNÝ PROFIL PŘÍNOSŮ A RIZIK | 78 |
| 6.3.1 | PŘEHLED PŘÍNOSŮ | 78 |
| 6.3.2 | PŘEHLED RIZIK | 78 |
| 6.3.3 | VYHODNOCENÍ PŘIJATELNOSTI PROFILU PŘÍNOSŮ A RIZIK | 80 |
| 6.4 | POŽADAVKY NA PŘIJATELNOST VEDLEJŠÍCH ÚČINKŮ | 81 |
| 7. | ZÁVĚRY | 83 |
| 8. | DATUMY, KVALIFIKACE A PODPISY ODPOVĚDNÝCH HODNOTITELŮ | 85 |
| 9. | LITERATURA | 87 |
| 10. | SEZNAM PŘÍLOH | 94 |

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 4 / 10 |

1. SHRNUTÍ

| | |
|-----------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Posuzovaný prostředek (prostředky) | Fermathron® Fermathron® plus |
| Zamýšlené použití | <p>Fermathron: Pro úlevu od bolesti a ztuhlosti v kolenním, kyčelním, hlezenním a ramenním kloubu u pacientů s mírnou až středně těžkou osteoartritidou v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu.</p> <p>Fermathron plus: Pro úlevu od bolesti a ztuhlosti v kolenním, kyčelním a hlezenním kloubu u pacientů s mírnou až středně těžkou osteoartritidou v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu.</p> |
| Ekvivalentní prostředek (prostředky) | Fermathron: Hyalart (nebo Hyalgan) , který vyrábí Fidia Farmaceutici Fermathron plus: Orthovisc , který vyrábí Anika Therapeutics Inc. |
| Rešerše literatury a zhodnocení | <p>Za účelem identifikace, zhodnocení a analýzy klinických dat v souladu s MEDDEV 2.7.1 rev. 4 byla zpracována rešerše literatury. K identifikaci dat byly použity tyto zdroje literatury:</p> <ul style="list-style-type: none"> - PubMed - Databáze nežádoucích příhod MAUDE - Nepublikovaná data včetně hodnocení PMS dat Hyaltech z hlediska preparátu Fermathron / Fermathron plus. <p>Výrazy použité při vyhledávání jsou podrobně popsány v kapitole 5. Zahrnují koncepty zohledňující dotčený prostředek a zavedené prostředky, které jsou již dostupné na trhu a používají se v klinické praxi, vůči nimž může být prokázána ekvivalence z hlediska technologie, kritické funkčnosti, designu, zásad fungování, biologické bezpečnosti, příslušné populace, podmínek použití a klinického účelu.</p> <p>Po protřídění zahrnovaly výsledky 8 metaanalýz, 8 prospektivních, randomizovaných, komparativních studií, 1 prospektivní, nerandomizovanou, komparativní studii, 4 retrospektivní, komparativní analýzy dat, 3 retrospektivní analýzy dat a 13 přehledových prací a 4 další typy publikací. Rešerše byla provedena za období: květen 2012 až říjen 2017</p> <p>Celkové normalizované skóre hodnocení klinických studií činilo 6,29, minimum bylo 2,11 a maximum 10.</p> |
| Klinická data o bezpečnosti a funkčnosti | <p>Byla provedena randomizovaná, kontrolovaná, vůči pozorovateli zaslepená klinická zkouška srovnávající Fermathron a Hyalart (Hyalgan) (CT9705, McDonald et al., 2000). Bylo podáno pět intraartikulárních injekcí s následným sledováním do uplynutí 3 měsíců od podání. U obou preparátů, jejichž funkčnost byla podobná, byl pozorován pokles Lequesne indexu a pokles hodnocení bolesti kolenního kloubu na vizuální analogové škále. Oba preparáty byly dobře snášeny a vykazovaly klinicky významné přínosy až 6 měsíců od podání léčby.</p> <p>V rámci randomizovaného, kontrolovaného, dvojité zaslepeného klinického hodnocení dostalo 196 pacientů se symptomatickou osteoartritidou kolene buď 3 intraartikulární injekce preparátu Fermathron plus, nebo placebo ve formě fyziologického roztoku, jednou týdně (van der Weegen et al., 2015). Po 1, 3 a 6 měsících od poslední injekce se hodnotila bolest podle VAS, rozsah pohybu a bolest, ztuhlost a funkce podle WOMAC. Došlo k významnému zlepšení skóre bolesti a funkce (škála WOMAC) oproti počátku až do uplynutí 6 měsíců, ovšem u HA nebyla při žádné následné kontrole zjištěna</p> |

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|-------------|--------|
| Název | Revize | Datum vydání | Strana | |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 5 / 10 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>superiorita oproti placebo (bolest při chůzi na 50 m podle VAS z 56,4 na 38,1, $p < 0,001$, resp. z 58,2 na 39,6, $p < 0,001$). Žádná z analýz podskupin nevedla k superiorním výsledkům. V žádné ze skupin se nevyskytly závažné nežádoucí příhody. Fermathron plus byl účinný při managementu osteoartritidy kolene a vedl ke zlepšení bolesti kolene a funkčního výsledku, nebyl ale superiorní vůči fyziologickému roztoku.</p> <p>Publikované klinické studie ohledně zkoumaných ekvivalentních preparátů, tedy Hyalganu a Orthoviscu, včetně studií z USA použitých v rámci PMA pro každý z preparátů, dále potvrzují, že se jedná o bezpečné preparáty, které účinně dosahují zamýšleného účelu použití a jsou srovnatelné z hlediska funkčnosti s ostatními intraartikulárními viskosuplementy na bázi kyseliny hyaluronové, jež jsou v současnosti dostupné na trhu.</p> <p>Národní surveillance databáze Z hlediska nežádoucích příhod hlášených podle národních surveillance databází nebyla zjištěna žádná kauzální souvislost s ekvivalentním prostředkem Hyalgan nebo Orthovisc.</p> <p>Stížnosti Výskyt stížností na Fermathron a Fermathron plus je velmi nízký vzhledem k počtu prodaných jednotek a v porovnání s jejich výskytem hlášeným v literatuře pro podobné preparáty: Fermathron – 7 stížností od ledna 2015. Tři se týkaly chybějících různých informací na obalu, 1 se týkala bublinek, 1 nesprávného potisku Tyvek a 2 zánětu. Fermathron plus – 4 stížnosti od ledna 2015. Jedna se týkala koncentračních jednotek uvedených na štítku a 3 se týkaly zánětu. Nedošlo k žádnému stažení preparátů ani k příhodám podléhajícím hlášení.</p> |
| Přijatelnost profilu přínosů a rizik a vedlejších účinků | <p>Hlavní přínosy viskosuplementace pomocí preparátů Fermathron a Fermathron plus spočívá v úlevě od bolesti a ztuhlosti kolenního, kyčelního, hlezenního a ramenního (pouze Fermathron) kloubu u pacientů s mírnou až středně těžkou osteoartritidou v důsledku degenerativních a traumatických změn kloubu, bez jiných specifických komplikací. Mezi hlavní identifikované vedlejší účinky patří přechodná bolest a otok po podání injekce.</p> <p>Vzhledem k charakteru přínosů jsou rizika – která jsou minoritní a přechodná – považována za přijatelná.</p> <p>V IFU je přiměřeně popsáno zamýšlené použití, které je podloženo dostatečnými klinickými důkazy. Dále jsou v IFU obsaženy všechny důležité informace ke zmírnění rizika chyby při použití a informace o reziduálních rizikách a jejich managementu.</p> <p>Celkově jsou vedlejší účinky vzhledem k přínosům preparátů přijatelné a prostředek vyhovuje požadavkům směrnice MDD ER6. Profil přínosů a rizik preparátů Fermathron a Fermathron plus, použitých za normálních podmínek použití, je kompatibilní s vysokou úrovní ochrany zdraví a bezpečnosti a vyhovuje požadavkům směrnice MDD ER1.</p> |
| Závěr | Za účelem sběru, zhodnocení a analýzy klinických dat týkajících se preparátů Fermathron a Fermathron plus bylo zpracováno klinické vyhodnocení podle |

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 6 / 10 |

| | |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | <p>MEDDEV 2.7.1 rev. 4.</p> <p>K dispozici jsou dostatečné důkazy, které dokládají a prokazují funkčnost a bezpečnost preparátů Fermathron a Fermathron plus v souladu se směrnicemi MDD ER1 a MDD ER3.</p> <p>Identifikované vedlejší účinky jsou přijatelné ve srovnání s přínosy preparátů. Fermathron a Fermathron plus splňují požadavky směrnice MDD ER6. Profil přínosů a rizik preparátů Fermathron a Fermathron plus, použitých dle zamýšleného účelu použití, je kompatibilní s vysokou úrovní ochrany zdraví a bezpečnosti a vyhovuje požadavkům směrnice MDD ER1.</p> |
|--|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 7 / 10 |

2.6 Zamýšlený účel a použití

Zamýšlený účel a použití prostředku jsou popsány v tabulce 7.

Tabulka 7: Zamýšlený účel a použití prostředku

| | Název prostředku |
|-----------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Zamýšlený účel | <p>Fermathron: Pro úlevu od bolesti a ztuhlosti v kolenním, kyčelním, hlezenním a ramenním kloubu u pacientů s mírnou až středně těžkou osteoartritidou v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu.</p> <p>Fermathron plus: Pro úlevu od bolesti a ztuhlosti v kolenním, kyčelním a hlezenním kloubu u pacientů s mírnou až středně těžkou osteoartritidou v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu.</p> |
| Zdravotní indikace | <p>Cílové prostředky jsou sterilní, jednorázové, chirurgicky invazivní prostředky určené k úlevě od bolesti a ztuhlosti kolenního, kyčelního, hlezenního a ramenního (pouze Fermathron) kloubu u pacientů s mírnou až středně těžkou osteoartritidou. Prostředek se podává ve formě předplněné stříkačky určené k podání intraartikulární injekce do synoviálního prostoru kloubu. Prostředek je implantabilní, jelikož zůstává v dlouhodobém kontaktu a v organismu se plně nebo v převážné míře vstřebává. Prostředek je určen pouze pro dospělé pacienty.</p> |
| Kontraindikace | <p>Kontraindikace Injekci preparátu Fermathron / Fermathron plus nepodávejte, je-li oblast k podání injekce infikována nebo jsou-li v ní přítomné známky kožního onemocnění. Nepoužívejte u pacientů se známou přecitlivělostí na hyaluronan sodný.</p> <p>Inkompatibility Preparát Fermathron / Fermathron plus nebyl testován z hlediska kompatibility s jinými látkami určenými pro intraartikulární injekční podání. Z tohoto důvodu se míchání nebo současné podání s jinými látkami pro intraartikulární injekční podání nedoporučuje.</p> |
| Preventivní opatření | <p>Zvláštní upozornění a opatření Nepoužívejte, je-li sterilní obal poškozen. Nepoužívejte po uplynutí data expirace. Hyaluronan sodný se vyrábí fermentací <i>Streptococcus equi</i> a prochází důkladným čištěním. Je nicméně třeba, aby lékař zvážil imunologická a jiná potenciální rizika, která by mohla být spojena s injekčním podáním jakéhokoli biologického materiálu. Nepoužívejte u dětí. Nejsou dostupné žádné důkazy ohledně bezpečnosti preparátu Fermathron v těhotenství a během kojení u člověka. Podání během těhotenství a kojení se řídí úsudkem chirurga – ortopeda. Řiďte se podle národních nebo místních pokynů pro bezpečné použití a likvidaci jehel. V případě poranění si zajistěte bezodkladné lékařské ošetření. Preparát Fermathron / Fermathron plus je jednorázový prostředek, který je určen pro použití pouze u jednoho pacienta. V případě jeho použití u druhého pacienta dojde k narušení sterility s rizikem reakce na cizorodou látku a/nebo infekce.</p> |

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 8 / 10 |

| | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| | Fermathron není určen k resterilizaci, jelikož může dojít k narušení funkčnosti prostředku. Fermathron je nutno použít spolu se sterilní jehlou, kterou je třeba po prvním použití zlikvidovat. |
| Název onemocnění / stavu / oblasti použití | Osteoartritida v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu. |
| Klinická forma, stádium, závažnost, příznaky nebo aspekty určené k ošetření | Mírná až středně těžká osteoartritida v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu. |
| Cílová populace pacientů | Dospělí pacienti s mírnou až středně těžkou osteoartritidou v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu. |
| Cílová skupina uživatelů | Odborní pracovníci ve zdravotnictví, zaškolení v technice podávání intraartikulárních injekcí. |
| Zamýšlené použití | <input checked="" type="checkbox"/> Jednorázové použití <input type="checkbox"/> Opakované použití <input checked="" type="checkbox"/> Invazivní <input type="checkbox"/> Neinvazivní <input checked="" type="checkbox"/> Implantabilní <input type="checkbox"/> Nikoliv implantabilní <input type="checkbox"/> Aktivní <input type="checkbox"/> Neaktivní <input type="checkbox"/> Softwarové |
| Délka použití nebo kontaktu s organismem | <p>Dlouhodobý, chirurgicky invazivní prostředek, který se v organismu plně nebo v převážné míře vstřebává.</p> <p>Bakteriální HA Fermathronu představuje nemodifikovanou, nativní molekulu, jejíž struktura je identická s tou, jež se nachází v kloubu, tj. tato molekula není chemicky zesíťovaná s cílem prodloužit její biologický poločas <i>in vivo</i>. Injekčně podaná (exogenní) HA je tudíž lehce dostupná k přirozenému metabolickému odbourání a eliminaci organismem, přičemž metabolické zpracování proběhne do několika dnů (Fakhari a Berkland, 2013).</p> |
| Maximální počet opakovaných aplikací | Doporučený režim dávkování pro pacienty s mírnou až středně těžkou osteoartritidou kolenního kloubu je až 5 injekcí 2,0 ml Fermathronu jednou týdně nebo až 3 injekce 2,0 ml Fermathronu plus jednou týdně do synoviálního prostoru kolenního kloubu. V případě podání injekce do synoviálního prostoru kyčelního, hlezenního a ramenního kloubu (pouze Fermathron) je třeba, aby režim dávkování upravil odborný zdravotník. |
| Identifikace orgánů, tkání nebo tělesných tekutin, které jsou v kontaktu s prostředkem | Synoviální prostor kolenního, hlezenního, kyčelního nebo ramenního (pouze Fermathron) kloubu. |

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|--------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 9 / 10 |

7 ZÁVĚRY

Cílem tohoto klinického hodnocení bylo posoudit klinickou funkčnost a bezpečnost Fermathron a Fermathron plus a vyhodnotit jeho profil přínosů a rizik v souladu s MEDDEV 2.7.1 rev. 4. Fermathron a Fermathron plus jsou určeny k úlevě od bolesti a ztuhlosti kolenního, kyčelního, hlezenního a ramenního (pouze Fermathron) kloubu u pacientů s mírnou až středně těžkou osteoartritidou v důsledku degenerativních a traumatických změn synoviálního kloubu.

Funkčnost a bezpečnost prostředku byla prokázána na základě publikované, recenzované literatury, zpráv z klinických hodnocení Fermathronu a zpráv o ekvivalentních preparátech a o stížnostech. Rešerše relevantní literatury byla zpracována pomocí databáze PubMed a identifikované články byly získány a analyzovány. Celkově byl soubor vybraných a zhodnocených dat posouzen jako robustní a konzistentní. V klinických studiích se hodnotil adekvátní počet pacientů s přijatelnou dobou následného sledování. Studie byly rovněž vhodně navrženy tak, aby umožňovaly sledovat a posoudit funkčnost a pravděpodobné komplikace.

Shrnutí funkčnosti

Zprávy o funkčnosti intraartikulárních prostředků na bázi kyseliny hyaluronové pro účely viskosuplementace jsou v literatuře rozsáhle zastoupeny. V předchozích kapitolách této zprávy je potvrzeno že Fermathron a Fermathron plus a jejich ekvivalentní prostředky jsou schopny dosáhnout stanovených cílů, tedy působit jako viskosuplementy za účelem úlevy od příznaků mírné až středně těžké osteoartritydy hlezenního, kolenního, kyčelního nebo ramenního (pouze Fermathron) kloubu.

Celkově byl k dispozici dostatek důkazů k podložení a prokázání každé ze zamýšlených stránek funkčnosti. Funkčnost prostředku byla prokázána a je v souladu s požadavky směrnice MDD ER3.

Shrnutí bezpečnosti

Počet pacientů a následné sledování byly adekvátní ke stanovení toho, zda prostředky působí dle zamýšleného účelu použití, a ke sledování případného vzniku nežádoucích příhod a komplikací. Objem dat ke každému prostředku celkově vykazuje dostatečnou kvalitu a relevantnost, aby bylo možné dospět k závěrům ohledně funkčnosti a bezpečnosti těchto prostředků.

Celkově byl k dispozici dostatek důkazů k podložení a prokázání každé ze zamýšlených stránek bezpečnosti. Bezpečnost prostředku byla prokázána a je v souladu s požadavky směrnice MDD ER1.

Analýza rizik a přínosů

V literatuře k prostředku, v zásadě v IFU, je zamýšlené použití přiměřeně popsáno a je podloženo dostatečnými klinickými důkazy. Dále jsou v IFU uvedeny všechny důležité informace ke zmírnění rizika chyby při použití i reziduálních rizik a k jejich managementu.

Celkově představují identifikované vedlejší účinky přijatelné riziko ve srovnání s přínosem preparátu, bylo tudíž prokázáno splnění požadavků směrnice MDD ER6. Profil přínosů a rizik Fermathronu a Fermathronu plus, za předpokladu jejich použití dle zamýšleného účelu, je kompatibilní s vysokou úrovní ochrany zdraví a bezpečnosti a splňuje požadavky směrnice MDD ER1.

Nezbytné postupy PMS

Stejně jako u každého zdravotnického prostředku, bude Fermathron a Fermathron plus podléhat průběžnému postmarketingovému sledování v souladu s QOP Q157 za účelem shromažďování a analýzy nových vstupů, pokud jde o jejich bezpečnost a funkčnost, a za účelem průběžné analýzy profilu přínosů a rizik.

K prokázání zamýšleného účelu Fermathronu a Fermathronu plus, jejich dobré funkčnosti a bezpečnosti či shody se zásadními požadavky není nutné postmarketingové klinické sledování. Toto rozhodnutí vychází z následujícího:

| Hyaltech Ltd. | | | | |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------|--------------|---------|
| | Název | Revize | Datum vydání | Strana |
|  | Zpráva o klinickém hodnocení Skupina přípravků Fermathron®: Fermathron® a Fermathron® Plus | 001 | 18. 9. 2018 | 10 / 10 |

Nebyla identifikována žádná změna profilu rizik a přínosů ani nová rizika

Nedošlo k významným změnám preparátu ani jeho zamýšleného použití

Prostředek je dlouhodobě používán a vychází z dobře zavedené technologie.

Funkčnost a bezpečnost Fermathronu a Fermathronu plus jsou doloženy dostatečnými klinickými daty, mezi něž patří i klinická studie, kterou původně zpracovali McDonald et al. (2000) a v níž se porovnával Fermathron a Hyalart (Hyalgan) při léčbě osteoartritidy kolene. Bezpečnost a funkčnost obou prostředků dále dokládají publikovaná data k ekvivalentním prostředkům Hyalgan a Orthovisc.

Upozorňujeme, že toto rozhodnutí bude revidováno v souladu s novými požadavky a strategií, pokud jde o evropské nařízení č. 2017/745 o zdravotnických prostředcích.

Datum příštího hodnocení:

Následující aktualizaci je nutno zpracovat do prosince 2020 v souladu s postupy PMS. Pokud budou ovšem obdrženy nové informace, které by mohly potenciálně vést ke změně závěrů této CER, může být aktualizace zpracována dříve.